(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-515810
(P2017-515810A)
(43)公表日　平成29年6月15日(2017.6.15)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A61K 39/395*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｃ | ４Ｃ０７６ |
| ***A61K 9/08*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 9/08 | | ４Ｃ０８４ |
| ***A61K 9/19*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 9/19 | | ４Ｃ０８５ |
| ***A61K 9/14*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 9/14 | | ４Ｃ０８６ |
| ***A61P 35/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | ４Ｈ０４５ |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 28 頁）　最終頁に続く

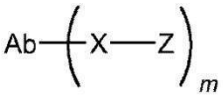
(21)出願番号　特願2016-564147 (P2016-564147)
(86)(22)出願日　平成27年4月23日 (2015.4.23)
(85)翻訳文提出日　平成28年10月24日 (2016.10.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/027255
(87)国際公開番号　WO2015/164581
(87)国際公開日　平成27年10月29日 (2015.10.29)
(31)優先権主張番号　特願2014-90602 (P2014-90602)
(32)優先日　平成26年4月24日 (2014.4.24)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　500287639
ミレニアム　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
ＭＩＬＬＥＮＮＩＵＭ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，ランズダウン　ストリート　４０
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一
(74)代理人　100125070
弁理士　土井　京子
(74)代理人　100136629
弁理士　鎌田　光宜

最終頁に続く

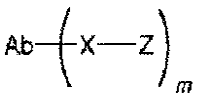
(54)【発明の名称】ヒスチジン又はその塩およびポリソルベート２０を含有する抗グアニリルシクラーゼＣ抗体結合体の医薬製剤

(57)【要約】
抗ＧＣＣ抗体分子と治療剤とを含む免疫結合体を含有し、安定性に優れた、胃腸癌等の予防または治療剤として有用な製剤を提供すること。（ｉ）下式（Ｉ）の免疫結合体：



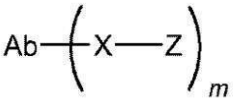
(I)

（式中、
Ａｂは、抗ＧＣＣ抗体分子であり、
Ｘは、リンカー成分であり、
Ｚは、治療剤であり、
ｍは、１～１５の整数である。）
またはその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）ポリソルベート２０、および
（ｉｉｉ）ヒスチジンまたはその塩
を含む製剤。
【選択図】なし



(I)

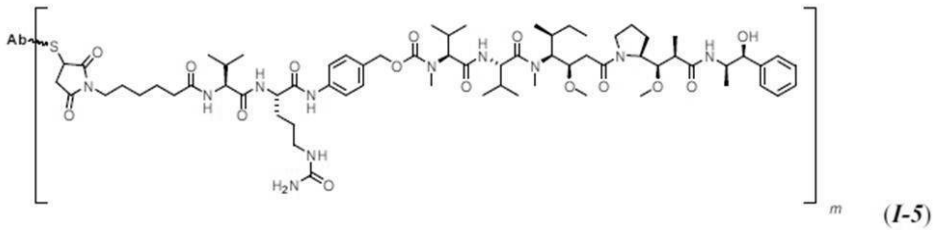
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）下式（Ｉ）の免疫結合体：
【化１】



(I)

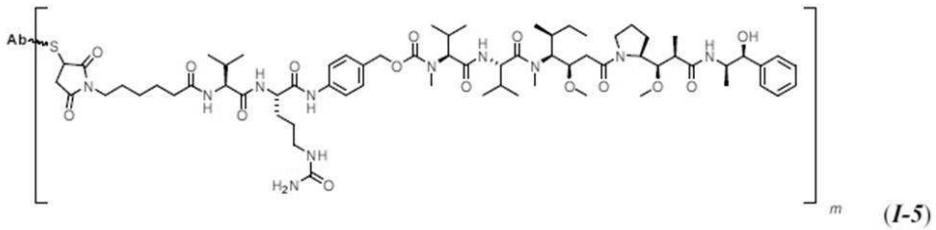
（式中、
Ａｂは、抗ＧＣＣ抗体分子であり、
Ｘは、リンカー成分であり、
Ｚは、治療剤であり、
ｍは、１～１５の整数である。）
またはその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）ポリソルベート２０、および
（ｉｉｉ）ヒスチジンまたはその塩
を含む製剤。
【請求項２】
０．０８％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０を含む、請求項１記載の製剤。
【請求項３】
１０ｍＭのヒスチジンまたはその塩を含む、請求項１記載の製剤。
【請求項４】
さらに糖類を含む、請求項１記載の製剤。
【請求項５】
糖類が非還元糖である、請求項４記載の製剤。
【請求項６】
糖類がスクロースである、請求項４記載の製剤。
【請求項７】
７．５％（ｗ／ｖ）の糖類を含む、請求項４記載の製剤。
【請求項８】
２５ｍｇ／ｍｌの免疫結合体を含む、請求項１記載の製剤。
【請求項９】
４．９～５．５の範囲のｐＨを有する、請求項１記載の製剤。
【請求項１０】
抗ＧＣＣ抗体分子が、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域を含む、請求項１記載の製剤；
軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
ＣＤＲ２配列番号：２
ＣＤＲ３配列番号：３
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
ＣＤＲ２配列番号：５
ＣＤＲ３配列番号：６。
【請求項１１】
抗ＧＣＣ抗体分子が、配列番号：７のアミノ酸配列で定義される軽鎖可変領域および配列番号：８のアミノ酸配列で定義される重鎖可変領域を含む、請求項１記載の製剤。
【請求項１２】
Ｘが、－Ａｐ－Ｗｑ－Ｙｒ－
（式中、
Ａは、ストレッチャー単位であり、
ｐは、０または１であり、

Ｗは、それぞれ独立して、アミノ酸単位であり、
ｑは、０～１２の整数であり、
Ｙは、自壊的スペーサー単位であり、
ｒは、０～２の整数である。）
である、請求項１記載の製剤。
【請求項１３】
Ｚが、メイタンシンまたはアウリスタチンである、請求項１記載の製剤。
【請求項１４】
Ｚが、モノメチルアウリスタチンＥである、請求項１記載の製剤。
【請求項１５】
ｍが、３～５の整数である、請求項１記載の製剤。
【請求項１６】
免疫結合体が式（Ｉ－５）：
【化２】



(*I-5*)

（式中、
Ａｂは、抗ＧＣＣ抗体分子であり、
ｍは、１～１５の整数である。）
で表される、請求項１記載の製剤。
【請求項１７】
注射用製剤である、請求項１記載の製剤。
【請求項１８】
静脈内注射用製剤である、請求項１７記載の製剤。
【請求項１９】
液状製剤である、請求項１記載の製剤。
【請求項２０】
凍結製剤である、請求項１記載の製剤。
【請求項２１】
凍結乾燥製剤である、請求項１記載の製剤。
【請求項２２】
（ｉ）下式（Ｉ－５）の免疫結合体：
【化３】



(*I-5*)

（式中、
Ａｂは、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域：
軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
ＣＤＲ２配列番号：２
ＣＤＲ３配列番号：３

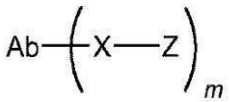
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
ＣＤＲ２配列番号：５
ＣＤＲ３配列番号：６
を含む抗ＧＣＣ抗体分子であり、
ｍは、１～８の整数である。）
またはその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）０．０８％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０、
（ｉｉｉ）１０ｍＭのヒスチジンまたはその塩、および
（ｉｖ）７．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含み、
４．９～５．５の範囲のｐＨを有する製剤。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、抗ＧＣＣ抗体分子と治療剤とを含む免疫結合体を含有する製剤に関する。
【０００２】
（発明の背景）
グアニリルシクラーゼＣ（本明細書中、ＧＣＣと略記することがある）は、小腸、大腸、および直腸を裏打ちする粘膜細胞で発現する、腸液の維持、電解質の恒常性、および細胞増殖において機能する膜貫通細胞表面受容体である（非特許文献１および２）。ＧＣＣの発現は、腸上皮細胞の新生物性形質転換に際して維持されることが知られている（非特許文献２～４）。
抗ＧＣＣ抗体およびその免疫結合体としては、例えば特許文献１のものが知られている。

【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】国際公開２０１１/０５０２４２号パンフレット
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Ｃａｒｒｉｔｈｅｒｓら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１００巻：３０１８～３０２０頁（２００３年）
【非特許文献２】Ｃａｒｒｉｔｈｅｒｓら、Ｄｉｓ　Ｃｏｌｏｎ　Ｒｅｃｔｕｍ　３９巻：１７１～１８１頁（１９９６年）
【非特許文献３】Ｂｕｃら、Ｅｕｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　４１巻：１６１８～１６２７頁（２００５年）
【非特許文献４】Ｃａｒｒｉｔｈｅｒｓら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　１０７巻：１６５３～１６６１頁（１９９４年）

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
本発明の目的は、抗ＧＣＣ抗体分子と治療剤とを含む免疫結合体を含有する、安定性に優れた、胃腸癌等の予防または治療剤として有用な製剤を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本発明者らは、下式（Ｉ）で示される免疫結合体を含有する製剤について鋭意検討した結果、上記免疫結合体に加えて、ポリソルベート２０およびヒスチジンまたはその塩等を添加することにより、安定性に優れた製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００７】
すなわち、本発明は、

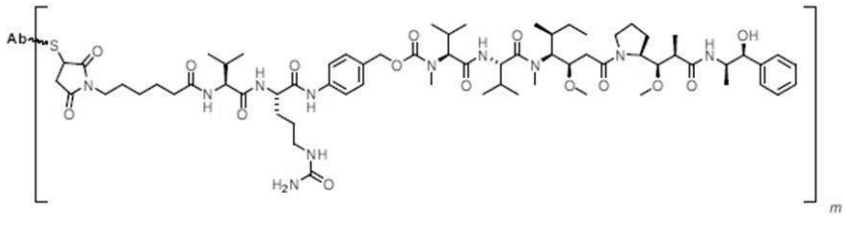
［１］（ｉ）下式（Ｉ）の免疫結合体：
【０００８】
【化１】



(*I*)

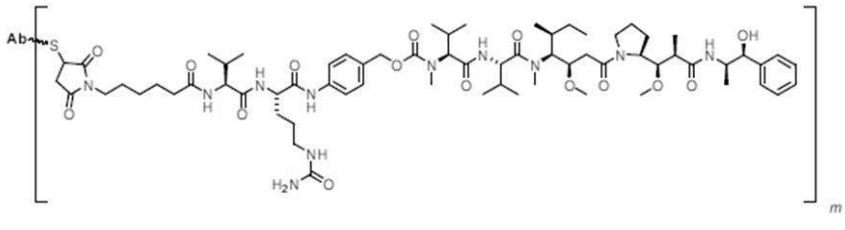
【０００９】
（式中、
Ａｂは、抗ＧＣＣ抗体分子であり、
Ｘは、リンカー成分であり、
Ｚは、治療剤であり、
ｍは、１～１５の整数である。）
またはその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）ポリソルベート２０、および
（ｉｉｉ）ヒスチジンまたはその塩
を含む製剤（本明細書中、「本発明の製剤」と略記する場合がある）；
［２］０．０８％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０を含む、［１］記載の製剤；
［３］１０ｍＭのヒスチジンまたはその塩を含む、［１］又は［２］に記載の製剤；
［４］さらに糖類を含む、［１］～［３］のいずれかに記載の製剤；
［５］糖類が非還元糖である、［４］記載の製剤；
［６］糖類がスクロースである、［４］記載の製剤；
［７］７．５％（ｗ／ｖ）の糖類を含む、［４］記載の製剤；
［８］２５ｍｇ／ｍｌの免疫結合体を含む、［１］～［７］のいずれかに記載の製剤；
［９］４．９～５．５の範囲のｐＨを有する、［１］～［８］のいずれかに記載の製剤；
［１０］抗ＧＣＣ抗体分子が、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域を含む、［１］～[９]のいずれかに記載の製剤；
軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
ＣＤＲ２配列番号：２
ＣＤＲ３配列番号：３
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
ＣＤＲ２配列番号：５
ＣＤＲ３配列番号：６
［１１］抗ＧＣＣ抗体分子が、配列番号：７のアミノ酸配列で定義される軽鎖可変領域および配列番号：８のアミノ酸配列で定義される重鎖可変領域を含む、［１］～[９]のいずれかに記載の製剤；
［１２］Ｘが、－Ａｐ－Ｗｑ－Ｙｒ－
（式中、
Ａは、ストレッチャー単位であり、
ｐは、０または１であり、
Ｗは、それぞれ独立して、アミノ酸単位であり、
ｑは、０～１２の整数であり、
Ｙは、自壊的スペーサー単位であり、
ｒは、０～２の整数である。）
である、［１］～[１１]のいずれかに記載の製剤；
［１３］Ｚが、メイタンシンまたはアウリスタチンである、［１］～[１２]のいずれかに記載の製剤；
［１４］Ｚが、モノメチルアウリスタチンＥである、［１］～[１３]のいずれかに記載の製剤；

［１５］ｍが、３～５の整数である、［１］～[１４]のいずれかに記載の製剤；
［１６］免疫結合体が式（Ｉ－５）：
【００１０】
【化２】



(*I-5*)

【００１１】
（式中、
Ａｂは、抗ＧＣＣ抗体分子であり、
ｍは、１～１５の整数である。）
で表される、［１］～［１４］のいずれかに記載の製剤；
［１７］注射用製剤である、［１］～[１６]のいずれかに記載の製剤；
［１８］静脈内注射用製剤である、［１７］記載の製剤；
［１９］液状製剤である、［１］～[１８]のいずれかに記載の製剤；
［２０］凍結製剤である、［１］～[１８]のいずれかに記載の製剤；
［２１］凍結乾燥製剤である、［１］～[１８]のいずれかに記載の製剤；
［２２］（ｉ）下式（Ｉ－５）の免疫結合体：
【００１２】
【化３】



(*I-5*)

【００１３】
（式中、
Ａｂは、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域：
軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
　　ＣＤＲ２配列番号：２
　　ＣＤＲ３配列番号：３
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
　　ＣＤＲ２配列番号：５
　　ＣＤＲ３配列番号：６
を含む抗ＧＣＣ抗体分子であり、
ｍは、１～８の整数である。）
またはその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）０．０８％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０、
（ｉｉｉ）１０ｍＭのヒスチジンまたはその塩、および
（ｉｖ）７．５％（ｗ／ｖ）のスクロース
を含み、４．９～５．５の範囲のｐＨを有する製剤；
等に関する。
本発明はさらに、以下の製剤を提供する：
［２３］ｍが３～５の整数、好ましくは４である、［２２］記載の製剤；

［２４］ｍが抗ＧＣＣ抗体分子あたりの－Ｘ－Ｚ部分の平均数である複数の式（Ｉ）の免疫結合体を含む、［１］～[１４]のいずれかに記載の製剤；
［２５］ｍが４である、［２４］記載の製剤；
［２６］複数の式（Ｉ）の免疫結合体を含み、該免疫結合体の２以上が異なるｍ値を有する、［１］～[１４]のいずれかに記載の製剤；
［２７］ｍが抗ＧＣＣ抗体分子あたりの－Ｘ－Ｚ部分の平均数である複数の式（Ｉ－５）の免疫結合体を含む、［１６］～[２２]のいずれかに記載の製剤；
［２８］ｍが４である、［２７］記載の製剤；
［２９］複数の式（Ｉ－５）の免疫結合体を含み、該免疫結合体の２以上が異なるｍ値を有する、［１］～[１４]のいずれかに記載の製剤。

【発明の効果】
【００１４】
本発明によれば、上記免疫結合体を含有する安定性に優れた製剤が提供される。具体的には、前記免疫結合体に加えて、ポリソルベート２０およびヒスチジンまたはその塩等を添加することにより、免疫結合体の複合体（本明細書中、単に複合体と称することもある）の発生が抑えられるため、安定性に優れた医薬が提供される。また、本発明によれば、製剤中の免疫結合体が単量体として安定して存在するため、安定性に優れた医薬が提供される。また、本発明によれば、ストレス存在下における溶液製剤における濁りの発生が抑制された、安定性に優れた医薬が提供される。
【００１５】
（発明の詳細な説明）
【００１６】
本明細書において、本発明に関連して使用される科学用語および専門用語は、他に定義されない限り、当業者によって共通して理解される意味を有する。例えば、本明細書に記載の細胞培養および組織培養；分子生物学的手法（例えば、ＤＮＡ組換え、組織培養、およびトランスフェクション（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション））；タンパク質、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの合成；およびハイブリダイゼーションに関連して利用される技術は、当技術分野において公知の文献（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（第３版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．（２０００年））；Ｈａｒｌｏｗ，Ｅ．およびＬａｎｅ，Ｄ．（１９８８年）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ；Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ）に記載された一般的な方法、特許文献１に記載された方法またはそれらの方法に準じた方法で行うことができる。また、酵素反応および精製技術は、自体公知の方法または製造業者の説明書に従って行うことができる。そのほか、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、ならびに医薬品化学および薬化学に関連して利用される命名法、検査法および技術も、当技術分野において公知である。ＧｅｎＢａｎｋ受託番号またはＧｅｎＰｅｐｔ受託番号は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ ＭＤによって維持されるウェブサイトで見出すことができる。
【００１７】
本明細書中、「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。
本明細書中、「$C_1$～$C_8$アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、３－メチル－２－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキ

シル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、３－メチル－３－ペンチル、２－メチル－３－ペンチル、２，３－ジメチル－２－ブチル、および３，３－ジメチル－２－ブチルが挙げられる。

本明細書中、「$C_2$～$C_8$アルケニル」としては、例えば、エテニル、アリル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブチレニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－メチル－１－ブテニル、２－メチル－２－ブテニル、および２，３－ジメチル－２－ブテニルが挙げられる。

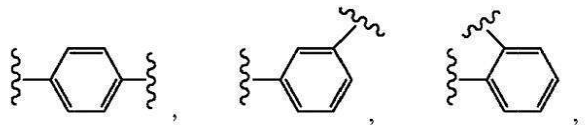
本明細書中、「$C_2$～$C_8$アルキニル」としては、例えば、プロパルギル、アセチレニル、プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、および３－メチル－１ブチニルが挙げられる。

【００１８】

本明細書中、「アリーレン」とは、$C_6$～$C_{14}$アリーレンを示す。$C_6$～$C_{14}$アリーレンの例としては、フェニレン、ナフチレン、アントリレンが挙げられる。アリーレンが例えばフェニレンである場合、以下の構造において示されるようにオルト、メタ、またはパラ配置をとり得る。

【００１９】

【化４】



【００２０】

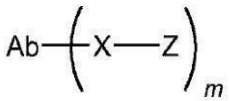
本明細書中、「$C_1$～$C_{10}$アルキレン」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デカレン、１，４－シクロヘキシレンが挙げられる。

【００２１】

本発明で用いられる免疫結合体は、特許文献１に記載の式（Ｉ）：

【００２２】

【化５】



(*I*)

【００２３】

で表され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用され、さらに以下に詳述する。

Ａｂで表される抗ＧＣＣ抗体分子とは、特許文献１に記載の抗ＧＣＣ抗体分子を示す。本明細書における抗ＧＣＣ抗体分子としては、モノクローナル抗体が好ましい。また別の観点では、本明細書における抗ＧＣＣ抗体分子としては、完全ヒト抗体分子が好ましい。さらに別の観点では、本明細書における抗ＧＣＣ抗体分子としては、ＩｇＧが好ましく、なかでもＩｇＧ１が好ましい。

【００２４】

抗ＧＣＣ抗体分子としては、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗ＧＣＣ抗体分子または当該抗ＧＣＣ抗体分子を参照抗体分子とした誘導抗体分子（特に、以下のＣＤＲを含む抗ＧＣＣ抗体分子）が好ましい。

軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
　　ＣＤＲ２配列番号：２
　　ＣＤＲ３配列番号：３
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
　　ＣＤＲ２配列番号：５

ＣＤＲ３配列番号：６
【００２５】
抗ＧＣＣ抗体分子としては、以下のアミノ酸配列で定義される可変領域を含む、抗ＧＣＣ抗体分子または当該抗ＧＣＣ抗体分子を参照抗体分子とした誘導抗体分子（特に、以下の可変領域を含む抗ＧＣＣ抗体分子）がより好ましい。
軽鎖：可変領域　配列番号：７
重鎖：可変領域　配列番号：８
【００２６】
本明細書における抗ＧＣＣ抗体分子としては、以下のアミノ酸配列で定義される軽鎖および重鎖を含む、抗ＧＣＣ抗体分子または当該抗ＧＣＣ抗体分子を参照抗体分子とした誘導抗体分子がさらに好ましく、とりわけ以下に定義される軽鎖および重鎖を含む、抗ＧＣＣ抗体分子が好ましい。
軽鎖：配列番号：９
重鎖：配列番号：１０
【００２７】
本明細書における抗ＧＣＣ抗体分子としては、抗体５Ｆ９（本明細書中、５Ｆ９または５Ｆ９　ｍＡｂと称する場合がある）が特に好ましい。
抗体５Ｆ９は、ハイブリドーマ４６．５Ｆ９．８．２とも呼ばれるハイブリドーマ５Ｆ９によって産生することができ、これは、受託番号ＰＴＡ－８１３２の下で、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ、１０８０１　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｂｏｕｌｅｖａｒｄ、Ｍａｎａｓｓａｓ、Ｖｉｒｇｉｎｉａ　２０１１０、Ｕ．Ｓ．Ａ．に、Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ．、４０　Ｌａｎｄｓｄｏｗｎｅ　Ｓｔｒｅｅｔ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ、０２１３９、ＵＳＡを代表して２００７年１月１０日に寄託された（その寄託は、Ｂｕｄａｐｅｓｔ　Ｔｒｅａｔｙ　ｏｎ　ｔｈｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｄｅｐｏｓｉｔ　ｏｆ　Ｍｉｃｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｐｕｒｐｏｓｅｓ　ｏｆ　Ｐａｔｅｎｔ　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅに従って成され、その要求を満たすものである）。
【００２８】
本明細書中、誘導抗体分子とは、参照抗体分子の機能（例えば、ＧＣＣ（例えば、ヒトＧＣＣ）と相互作用する機能、またはそれを認識する（例えば、ＧＣＣ（例えば、ヒトＧＣＣ）と特異的に結合する）機能）に実質的な影響を及ぼさない範囲で当該参照抗体分子のアミノ酸配列が保存的アミノ酸置換または非必須アミノ酸置換されたアミノ酸配列を有する抗体分子を示す。
特定の保存的アミノ酸置換または非必須アミノ酸置換が許容されるかどうかは、例えば、Ｂｏｗｉｅ，ＪＵら　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４７巻：１３０６～１３１０頁（１９９０年）やＰａｄｌａｎら　ＦＡＳＥＢ　Ｊ．　９巻：１３３～１３９頁（１９９５年）に記載された方法で決定することができる。
本明細書中、「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が、当該アミノ酸残基に類似する側鎖を有するアミノ酸残基と置き換えられることをいう。類似する側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において一般的に知られている。上記ファミリーとしては、例えば、塩基性側鎖ファミリー（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖ファミリー（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷極性側鎖ファミリー（例えば、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖ファミリー（例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分枝側鎖ファミリー（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖ファミリー（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。
本明細書中、「非必須アミノ酸置換」とは、生物学的活性（例えば、前記参照抗体分子の機能として例示された機能）の消失を伴わないまたは生物学的活性の実質的な変化を伴

わない、アミノ酸残基の置換をいう。

【００２９】

Ｘで示される「リンカー成分」とは、特許文献１に記載のリンカー成分を示す。

リンカー成分の例としては、－Ａｐ－Ｗｑ－Ｙｒ－

（式中、Ａは、ストレッチャー単位であり、

ｐは、０または１であり、

Ｗは、それぞれ独立して、アミノ酸単位であり、

ｑは、０～１２の整数であり、

Ｙは、自壊的スペーサー単位であり、

ｒは、０～２の整数である。）

が挙げられる。

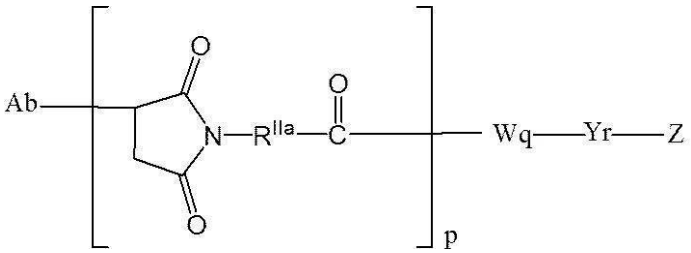
【００３０】

Ａで示される「ストレッチャー単位」とは、特許文献１に記載のストレッチャー単位を示す。

「ストレッチャー単位」としては、例えば、下式（ＩＩａ）：

【００３１】

【化６】



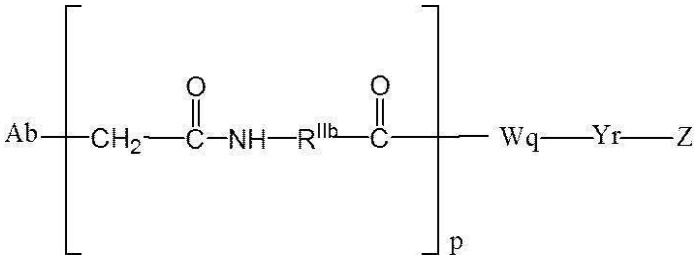

（ＩＩａ）

【００３２】

（式中、$R^{IIa}$は、－（$CH_2$）$_5$－、－（$CH_2CH_2O$）$_2$－$CH_2$－、－アリーレン－または－アリーレン－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン－を示す。）、下式（ＩＩｂ）：

【００３３】

【化７】



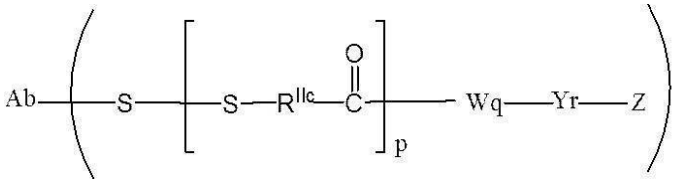

（ＩＩｂ）

【００３４】

（式中、$R^{IIb}$は、－（$CH_2$）$_5$－を示す。）、または下式（ＩＩｃ）：

【００３５】

【化８】




（ＩＩｃ）

【００３６】

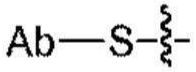
（式中、$R^{IIc}$は、－（$CH_2$）$_5$－、－（$CH_2CH_2O$）$_2$－$CH_2$－、－アリーレン－または－アリーレン－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン－を示す。）中の角括弧内に表される構造が挙げられる。

【００３７】

ただし、本明細書中、下式中のＳ成分は、文脈によって他に示されない限り、Ａｂ単位（すなわち、抗ＧＣＣ抗体）中の硫黄原子を示す。

【００３８】

【化９】



【００３９】

「ストレッチャー単位」としては、上式（ＩＩａ）中の角括弧内に表される構造（式中、$R^{IIa}$は、－（$CH_2$）$_5$－を示す。）が好ましい。

【００４０】

ｐは、好ましくは１である。

【００４１】

Ｗで示される「アミノ酸単位」とは、特許文献１に記載のアミノ酸単位を示す。リンカー成分中にＷで示される「アミノ酸単位」が複数存在する場合、すなわちｑが２～１２の整数である場合、各「アミノ酸単位」は同一であっても異なっていてもよい。

ｑは、好ましくは０～５の整数であり、より好ましくは２である。

－Ｗｑ－としては、例えば、バリン－シトルリン、フェニルアラニン－リシン、Ｎ－メチルバリン－シトルリン、５－アミノ吉草酸、ホモフェニルアラニンリシン、テトライソキノリンカルボキシレートリシン、シクロヘキシルアラニンリシン、イソニペコチン酸（ｉｓｏｎｅｐｅｃｏｔｉｃ　ａｃｉｄ）リシン、ベーター－アラニンリシン、グリシンセリンバリングルタミン、およびイソニペコチン酸が挙げられる。

－Ｗｑ－としては、バリン－シトルリンが好ましい。

【００４２】

Ｙで示される「自壊的スペーサー単位」とは、特許文献１に記載の自壊的スペーサー単位を示す。

【００４３】

「自壊的スペーサー単位」としては、例えば

(１)フェニレン部分が－$C_1$～$C_8$アルキル、－$C_2$～$C_8$アルケニル、－$C_2$～$C_8$アルキニル、－Ｏ－（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｏ－（$C_2$～$C_8$アルケニル）、－Ｏ－（$C_2$～$C_8$アルキニル）、－ハロゲン、－ニトロ、および－シアノから選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいｐ－アミノベンジルアルコール、および

（２）フェニレン部分が－$C_1$～$C_8$アルキル、－$C_2$～$C_8$アルケニル、－$C_2$～$C_8$アルキニル、－Ｏ－（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｏ－（$C_2$～$C_8$アルケニル）、－Ｏ－（$C_2$～$C_8$アルキニル）、－ハロゲン、－ニトロ、および－シアノから選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいｐ－アミノベンゼン

が挙げられる。

「自壊的スペーサー単位」としては、ｐ－アミノベンジルアルコールが好ましい。

【００４４】

ｒとしては、１または２が好ましく、１がより好ましい。

【００４５】

リンカー成分の具体例としては、マレイミドカプロイル（ｍｃ）；マレイミドカプロイル－ｐ－アミノベンジルカルバメート；マレイミドカプロイル－ペプチド－アミノベンジルカルバメート（例えば、マレイミドカプロイル－Ｌ－フェニルアラニン－Ｌ－リシン－ｐ－アミノベンジルカルバメートおよびマレイミドカプロイル－Ｌ－バリン－Ｌ－シトルリン－ｐ－アミノベンジルカルバメート（ｖｃ））；Ｎ－スクシンイミジル３－（２－ピリジルジチオ）プロプリオネート（Ｎ－スクシンイミジル４－（２－ピリジルジチオ）ペンタノエート；４－スクシンイミジル－オキシカルボニル－２－メチル－２－（２－ピリジルジチオ）－トルエン（ＳＭＰＴ）；Ｎ－スクシンイミジル３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）；Ｎ－スクシンイミジル４－（２－ピリジルジチオ）ブチレート（ＳＰＤＢ）；２－イミノチオラン；Ｓ－アセチルコハク酸無水物；ジスルフィド

ベンジルカルバメート；カルボネート；ヒドラゾンリンカー；Ｎ－（α－マレイミドアセトキシ）スクシンイミドエステル；Ｎ－［４－（ｐ－アジドサリチルアミド）ブチル］－３’－（２’－ピリジルジチオ）プロピオンアミド（ＡＭＡＳ）；Ｎ－［β－マレイミドプロピルオキシ］スクシンイミドエステル（ＢＭＰＳ）；［Ｎ－ε－マレイミドカプロイルオキシ］スクシンイミドエステル（ＥＭＣＳ）；Ｎ－［γ－マレイミドブチリルオキシ］スクシンイミドエステル（ＧＭＢＳ）；スクシンイミジル－４－［Ｎ－マレイミドメチル］シクロヘキサン－１－カルボキシ－［６－アミドカプロエート］（ＬＣ－ＳＭＣＣ）；スクシンイミジル６－（３－［２－ピリジルジチオ］－プロピオンアミド）ヘキサノエート（ＬＣ－ＳＰＤＰ）；ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル（ＭＢＳ）；Ｎ－スクシンイミジル［４－ヨードアセチル］アミノベンゾエート（ＳＩＡＢ）；スクシンイミジル４－［Ｎ－マレイミドメチル］シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）；Ｎ－スクシンイミジル３－［２－ピリジルジチオ］－プロピオンアミド（ＳＰＤＰ）；［Ｎ－ε－マレイミドカプロイルオキシ］スルホスクシンイミドエステル（スルホ－ＥＭＣＳ）；Ｎ－［γ－マレイミドブチリルオキシ］スルホスクシンイミドエステル（スルホ－ＧＭＢＳ）；４－スルホスクシンイミジル－６－メチル－α－（２－ピリジルジチオ）トルアミド］ヘキサノエート）（スルホ－ＬＣ－ＳＭＰＴ）；スルホスクシンイミジル６－（３’－［２－ピリジルジチオ］－プロピオンアミド）ヘキサノエート（スルホ－ＬＣ－ＳＰＤＰ）；ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル（スルホ－ＭＢＳ）；Ｎ－スルホスクシンイミジル［４－ヨードアセチル］アミノベンゾエート（スルホ－ＳＩＡＢ）；スルホスクシンイミジル４－［Ｎ－マレイミドメチル］シクロヘキサン－１－カルボキシレート（スルホ－ＳＭＣＣ）；スルホスクシンイミジル４－［ｐ－マレイミドフェニル］ブチレート（スルホ－ＳＭＰＢ）；エチレングリコール－ビス（コハク酸Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）（ＥＧＳ）；酒石酸ジスクシンイミジル（ＤＳＴ）；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＡ）；ジエチレントリアミン－五酢酸（ＤＴＰＡ）；およびチオ尿素リンカーが挙げられる。

リンカー成分としては、マレイミドカプロイル－ペプチド－アミノベンジルカルバメートが好ましく、マレイミドカプロイル－Ｌ－バリン－Ｌ－シトルリン－ｐ－アミノベンジルカルバメート（本明細書中、ｖｃと称することがある）がより好ましい。

【００４６】

Ｚで示される「治療剤」とは、特許文献１に記載の治療剤を示す。

「治療剤」の例としては、抗癌剤または化学療法剤（例えば、ヒトにおける新生物（特に、癌腫、肉腫、リンパ腫、または白血病などの病変）の発症または進行を阻害する作用物質；新生物の転移または新脈管形成の阻害する作用物質；細胞傷害剤；細胞増殖抑制剤（細胞成長および／または細胞の増殖を阻害または抑制する作用物質））が挙げられる。

細胞傷害剤または細胞増殖抑制剤の例としては、代謝拮抗薬（例えば、アザチオプリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、フルダラビン、ペントスタチン、クラドリビン、５－フルオロウラシル（５ＦＵ）、フロクスウリジン（ＦＵＤＲ）、シトシンアラビノシド（シタラビン）、メトトレキセート、トリメトプリム、ピリメタミン、ペメトレキセド）；アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ／クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、プロカルバジン、アルトレタミン、ダカルバジン、ミトゾロミド、テモゾロミド）；アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン）；抗生物質（例えば、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ミトラマイシン、アントラマイシン、ストレプトゾトシン、グラミシジンＤ、マイトマイシン類（例えば、マイトマイシンＣ）、デュオカルマイシン類（例えば、ＣＣ－１０６５）、カリケアマイシン類）；有糸分裂阻害剤（メイタンシノイド類（例えば、メイタンシン）、アウリスタチン（例えば、アウリスタチンＥ、アウリスタチンフェ

ニルアラニンフェニレンジアミン（ＡＦＰ）、モノメチルアウリスタチンＥ、およびモノメチルアウリスタチンＦ）、ドラスタチン類、クリプトフィシン類、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン）、タキサン類（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、または新規なタキサン（例えば、国際特許出願公開ＷＯ０１／３８３１８を参照）、およびコルヒチン類；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、テニポシド、ミザントロン）；およびプロテアソーム阻害剤（例えば、ペプチジルボロン酸）；またはそれらの薬学的に許容される塩（具体的には、ヒスチジンの塩の具体例として後に挙げられる塩と同種の塩）である。

治療剤としては、有糸分裂阻害剤が好ましく；メイタンシノイド類またはアウリスタチンがより好ましく；メイタンシンまたはアウリスタチン（特に、モノメチルアウリスタチンＥ）がさらに好まく；モノメチルアウリスタチンＥ（本明細書中、ＭＭＡＥと称することがある）がさらにより好ましい。

【００４７】

変数ｍは、式（Ｉ）の免疫結合体中の抗ＧＣＣ抗体分子あたりの－Ｘ－Ｚ部分の数を示す。種々の態様において、ｍは、１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３または１～２の範囲である。複数の式（Ｉ）の免疫結合体を含む組成物において、ｍは、Ａｂあたりの－Ｘ－Ｚ部分の平均数であり、また、平均薬物負荷と呼ばれる。平均薬物負荷は、Ａｂあたり１～約１５の－Ｘ－Ｚ部分の範囲であり得る。いくつかの態様において、ｍが平均薬物負荷を示す場合、ｍは、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７または約８である。例示の態様において、ｍは、約１～約１５、好ましくは約１～約８、より好ましくは約３～約５、さらにより好ましくは約４である。

Ａｂあたりの－Ｘ－Ｚ部分の平均数は、質量分析、ＥＬＩＳＡアッセイおよびＨＰＬＣなどの従来の手段によって特徴付けられる。ｍに関して免疫結合体の量的分布もまた、決定され得る。ある場合には、他の薬物負荷を有する免疫結合体とは区別されるｍが特定の値である均一な免疫結合体の分離、精製および特性評価は、逆相ＨＰＬＣまたは電気泳動などの手段によって達成され得る。

本発明の製剤における免疫結合体は、免疫結合体成分の混合物として存在し得、ここで、混合物の各免疫結合体成分は、異なるｍ値を有する。例えば、本発明の製剤の免疫結合体は、２以上の別個の免疫結合体成分の混合物として存在し得、１つの免役結合体成分はｍが３であり、他方の免役結合体成分はｍが５である。

【００４８】

本明細書において、「免疫結合体」とは、非抗体成分（例えば、治療剤）と結合体化されている抗体分子（例えば、抗ＧＣＣ抗体分子）を示す。

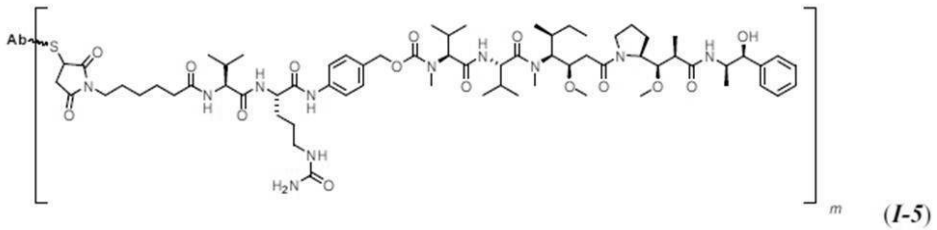
本明細書中、免疫結合体とは、特許文献１に記載の免疫結合体を示す。

【００４９】

本発明における免疫結合体としては、下式（Ｉ－５）

【００５０】

【化１０】




(*I-5*)

【００５１】

（式中、Ａｂは、抗ＧＣＣ抗体分子を示し、ｍは、１～１５の整数を示す。）

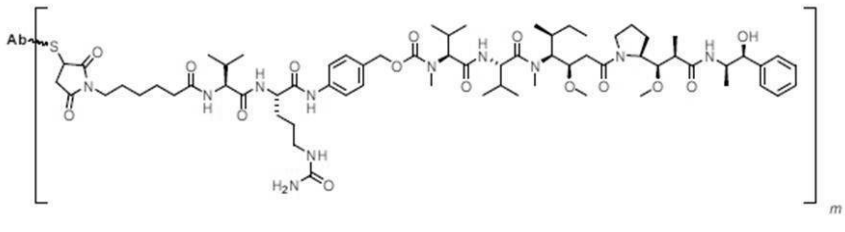
で表される免疫結合体が好ましい。

【００５２】

本発明における免疫結合体としては、下式（Ｉ－５）

【００５３】

【化１１】



(*I-5*)

【００５４】

（式中、Ａｂは、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域：
軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
　　ＣＤＲ２配列番号：２
　　ＣＤＲ３配列番号：３
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
　　ＣＤＲ２配列番号：５
　　ＣＤＲ３配列番号：６
を含む抗ＧＣＣ抗体分子であり、ｍは、１～８の整数である。）で表される免疫結合体がより好ましい。

【００５５】

本発明における免疫結合体としては、上式（Ｉ－５）における抗ＧＣＣ抗体分子が５Ｆ９であり、かつ、ｍが３～５の整数である免疫結合体がさらにより好ましい。

【００５６】

本発明の免疫結合体において、Ａｂ、ＸおよびＺ間の結合形成は、自体公知の方法、公知文献（例えば、Ｄｏｒｏｎｉｎａら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．，２１巻：７７８～７８４頁（２００３年）；Ｈａｍｂｌｅｔｔら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１０巻：７０６３～７０７０頁（２００４年）；ＣａｒｔｅｒおよびＳｅｎｔｅｒ、Ｃａｎｃｅｒ　Ｊ．，１４　１５４～１６９頁（２００８年）；米国特許第７，４９８，２９８号、第７，０９１，１８６号、第６，８８４，８６９号；第６，３２３，３１５号；第６，２３９，１０４号；第６，０３４，０６５号；第５，７８０，５８８号；第５，６６５，８６０号；第５，６６３，１４９号；第５，６３５，４８３号；第５，５９９，９０２号；第５，５５４，７２５号；第５，５３０，０９７号；第５，５２１，２８４号；第５，５０４，１９１号；第５，４１０，０２４号；第５，１３８，０３６号；第５，０７６，９７３号；第４，９８６，９８８号；第４，９７８，７４４号；第４，８７９，２７８号；第４，８１６，４４４号；および第４，４８６，４１４号；米国特許出願公開第２００９００１０９４５号、第２００６００７４００８号、第２００８０３００１９２号、第２００５０００９７５１号、第２００５０２３８６４９号、および第２００３００８３２３６号；ならびに国際特許出願公開第ＷＯ０４／０１０９５７、ＷＯ０２／０８８１７２およびＷＯ２０１１／０５３６８６）において記載された方法、およびそれらに準じた方法により行うことができる。

免疫結合体は、薬学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩が挙げられる。

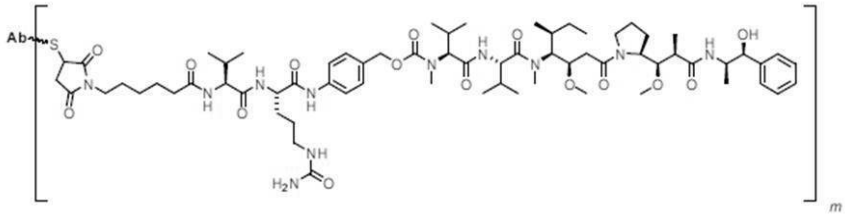
無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩

が挙げられる。
有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。
【００５７】
本発明の製剤中の免疫結合体またはその塩の含有量は、製剤全量に対して、好ましくは０．１～２０重量％であり、より好ましくは０．８～６重量％であり、さらに好ましくは１．５～３．０重量％であり、さらにより好ましくは２．５重量％である。
本発明の製剤が液状製剤である場合、当該液状製剤中の免疫結合体またはその塩の濃度は、好ましくは１～２００ｍｇ/ｍｌであり、より好ましくは８～６０ｍｇ/ｍｌであり、さらに好ましくは１５～３０ｍｇ/ｍｌであり、さらにより好ましくは２５ｍｇ/ｍｌである。
【００５８】
本発明の製剤は、（ｉｉ）ポリソルベート２０を含む。これにより、製剤中での免疫結合体の安定性を向上させる（免疫結合体の複合体形成を抑制する、メカニカルストレス下での濁度の増加を抑制する等）ことができる。また、ポリソルベート２０の代わりにポリソルベート４０またはポリソルベート６０を用いることもできる。
本発明の製剤としては、免疫結合体のストレス（例：メカニカルストレス）に対する安定性が増すため、製剤全量に対して０．０３重量％以上のポリソルベート２０を含む製剤が好ましい。
本発明の製剤中のポリソルベート２０の含有量は、製剤全量に対して、好ましくは０．０３～１重量％であり、より好ましくは０．０４～０．５重量％であり、さらに好ましくは０．０６～０．１重量％であり、さらにより好ましくは０．０８重量％である。
本発明の製剤が液状製剤である場合、当該液状製剤中のポリソルベート２０の含有量は、好ましくは０．０３～１％（ｗ/ｖ）であり、より好ましくは０．０４～０．５％（ｗ/ｖ）であり、さらに好ましくは０．０６～０．１％（ｗ/ｖ）であり、さらにより好ましくは０．０８％（ｗ/ｖ）である。
【００５９】
本発明の製剤は、（ｉｉｉ）ヒスチジンまたはその塩を含む。これにより、製剤中での免疫結合体の安定性が向上する。また、ヒスチジンまたはその塩の代わりにリン酸またはその塩を用いることもできる。
ヒスチジンの塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、前記免疫結合体が取りうる塩のうち、無機塩基との塩、有機塩基との塩が挙げられる。ヒスチジンの塩としては、塩酸塩が好ましい。
本発明の製剤中のヒスチジンまたはその塩の含有量は、製剤全量に対して、好ましくは０．１～３重量％であり、より好ましくは０．１～０．７５重量％であり、さらに好ましくは０．１～０．２重量％であり、さらにより好ましくは０．１３重量％である。
本発明の製剤が液状製剤である場合、当該液状製剤中のヒスチジンまたはその塩の濃度は、好ましくは５～２００ｍＭであり、より好ましくは５～５０ｍＭであり、さらに好ましくは５～１５ｍＭであり、さらにより好ましくは１０ｍＭである。ここで、ヒスチジンまたはその塩は、ヒスチジンとヒスチジン塩酸塩とを含有する緩衝液として用いることが好ましい。
【００６０】
本発明の製剤は、さらに糖類を含んでいてもよい。糖類の例としては、還元糖（例えば、グルコース、フルクトース、マルトース、ラクトース、アラビノース、マンニトール）、および非還元糖（例えば、トレハロース、スクロース）が挙げられる。糖類を含むことにより、製剤中での式（Ｉ）の免疫結合体の安定性がさらに向上する（免疫結合体の複合体形成を抑制する等）。糖類は、好ましくは、非還元糖であり、より好ましくは、スクロース、トレハロースであり、さらに好ましくは、スクロースである。
本発明の製剤中の糖類の含有量は、製剤全量に対して、好ましくは１～２０重量％であ

り、より好ましくは３～１５重量％であり、さらに好ましくは５～１０重量％であり、さらにより好ましくは７．５重量％である。
本発明の製剤が液状製剤である場合、当該液状製剤中の糖類の含有量は、好ましくは１～２０％（ｗ/ｖ）であり、より好ましくは３～１５％（ｗ/ｖ）であり、さらに好ましくは５～１０％（ｗ/ｖ）であり、さらにより好ましくは７．５％（ｗ/ｖ）である。
【００６１】
本発明の製剤の好適な具体例としては、
（ｉ）下式（Ｉ－５）の免疫結合体：
【００６２】
【化１２】



(*I-5*)

【００６３】
（式中、
Ａｂは、以下のアミノ酸配列で定義される相補性決定領域：
軽鎖：ＣＤＲ１配列番号：１
ＣＤＲ２配列番号：２
ＣＤＲ３配列番号：３
重鎖：ＣＤＲ１配列番号：４
ＣＤＲ２配列番号：５
ＣＤＲ３配列番号：６
を含む抗ＧＣＣ抗体分子であり、
ｍは、１～８の整数である。）
またはその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）０．０８％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０、
（ｉｉｉ）１０ｍＭのヒスチジンまたはその塩、および
（ｉｖ）７．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含み、
４．９～５．５の範囲のｐＨを有する製剤
が挙げられる。
【００６４】
本発明の製剤は、さらに薬学的に許容される添加剤を含んでいてもよい。
薬学的に許容される添加剤としては、担体、賦形剤、緩衝剤、等張化剤、分散媒、分散保護剤、非イオン性界面活性剤、表面活性剤、保存剤、吸収遅延剤、ｐＨ調整剤等が挙げられる。
【００６５】
本発明の製剤の剤形としては、例えば、液状製剤（例えば、溶液製剤、分散製剤または懸濁製剤、リポソーム製剤、および凍結乾燥製剤を再溶解した製剤）、半固体製剤（例えば、濃厚な水性注射剤）および固体製剤（例えば、凍結製剤、凍結乾燥製剤）が挙げられる。
本発明の製剤としては、安定性等の観点（例えば、製剤成分（例：免疫結合体）の分解抑制や副生成物（例：免疫結合体の複合体）の発生を抑制）から、溶液製剤、凍結製剤、凍結乾燥製剤、凍結乾燥製剤を再溶解した溶液製剤が好ましく、凍結乾燥製剤が特に好ましい。
【００６６】
本発明の製剤は、免疫結合体またはその薬学的に許容される塩、ポリソルベート２０お

よびヒスチジンまたはその塩を用いて、製剤技術分野で慣用の方法により、製造することができる。

本発明の製剤が液状製剤である場合、例えば、免疫結合体、ポリソルベート２０およびヒスチジンまたはその塩を自体公知の方法に従って注射用蒸留水に溶解することにより本発明の製剤を製造することができる。

本発明の製剤が凍結製剤である場合、例えば、上記液状製剤を自体公知の方法に従って凍結することにより本発明の製剤を製造することができる。

本発明の製剤が凍結乾燥製剤である場合、例えば、上記液状製剤を凍結乾燥に付すことにより本発明の製剤を製造することができる。「凍結乾燥」は、自体公知の方法に従って行えばよく、例えば－２５℃以下の温度で凍結後、乾燥庫内真空度を約１３．３Ｐａ以下に保ちながら、乾燥庫内の温度を－２５℃ないし４０℃に到達するまで昇温させる方法を用いることができる。

本発明の製剤が凍結乾燥製剤である場合、安定化等のために糖類（例えば、非還元糖（特に、スクロース））を含有していることが好ましい。

本発明の製剤が凍結乾燥製剤を再溶解した製剤である場合、例えば、上記凍結乾燥製剤を輸液または溶媒に再溶解することで本発明の製剤を製造することができる。

「輸液」としては、電解質液、栄養輸液などが挙げられる。

「溶媒」としては、例えば、注射用水（注射用蒸留水）、蛋白アミノ酸注射液、ビタミン注射液、電解液や栄養輸液（糖液など）を組み合わせた代用血液、脂肪を乳化した脂肪乳剤、またはこれら二種以上の混合溶媒が挙げられる。溶媒には、必要に応じ、ｐＨ調整剤（例えば、酸性物質、弱アルカリ性物質）などを加えてもよい。

前記「電解質液」は、電解質を注射用水に溶解した液であり、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの一種または二種以上を含む溶液、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液が挙げられる。好ましい電解質液は塩化ナトリウムを含む溶液であり、特に好ましくは生理食塩液〔０．９％（ｗ／ｖ）塩化ナトリウム溶液〕である。

前記「糖液」は、糖類を注射用水に溶解した液であり、例えば、グルコース、果糖、ソルビトール、マンニトール、デキストランなどの一種または二種以上を含む溶液などが挙げられる。好ましい糖液は、５～７０％（ｗ／ｖ）のグルコース溶液、特に好ましくは５％（ｗ／ｖ）グルコース溶液および１０％（ｗ／ｖ）グルコース溶液などである。

前記「蛋白アミノ酸注射液」は、アミノ酸を注射用水に溶解した液であり、例えば、グリシン、アスパラギン酸、リジン等などの一種または二種以上を含む溶液が挙げられる。

前記「ビタミン注射液」は、ビタミン類を注射用水に溶解した液であり、例えば、ビタミン$B_1$、ビタミンＣなどの一種または二種以上を含む溶液が挙げられる。

再溶解に用いる輸液または溶媒としては、注射用水、生理食塩液、またはグルコース溶液（例えば、５％（ｗ／ｖ）グルコース溶液）が好ましい。

１回の投薬に使用する前記「輸液」あるいは「溶媒」の使用量は、例えば５～１０００ｍｌ、好ましくは５～５００ｍｌである。

【００６７】

本発明の製剤は、製剤成分（例：免疫結合体）の分解抑制や反応副生成物（例：免疫結合体の複合体）の発生を抑制等するため、ｐＨが調整されてもよい。本発明の製剤としては、当該製剤中における免疫結合体の安定性の観点から、ｐＨ４．５～７．０が好ましく、ｐＨ４．７～６．０がより好ましく、ｐＨ４．９～５．５がさらに好ましく、ｐＨ５．２がさらにより好ましい。

【００６８】

本発明の製剤は医薬として優れた効果を有している。本発明の製剤は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、特にヒト）に対する、例えば癌の治療および予防剤として有用である。

本発明の製剤が効果を示す癌としては、ＧＣＣを発現している癌（例えば、胃腸癌（例えば、（１）結腸直腸癌（例えば、結腸直腸腺癌、結腸直腸平滑筋肉腫、結腸直腸リンパ

腫、結腸直腸黒色腫、または結腸直腸神経内分泌腫瘍）、（２）胃癌（例えば、胃腺癌、胃リンパ腫、または胃肉腫）、（３）食道癌（例えば、食道扁平上皮細胞癌、食道腺癌、または胃食道接合部の癌）および（４）小腸癌）、膵臓がん、肺がん（例えば、扁平上皮癌または腺癌）、軟部組織肉腫（例えば、平滑筋肉腫または横紋筋肉腫）、および神経内分泌腫瘍（例えば、胃腸神経内分泌腫瘍または気管支肺神経内分泌腫瘍））が挙げられる。

なお、本明細書において、効果を示すとは、例えば、被験者における癌細胞の成長および／または転移を遅らせる、中断する、阻止する、または停止させることを指し、腫瘍成長の完全な排除を必ずしも示すものではない。

【００６９】

本発明の製剤は経口的にまたは非経口的に安全に投与されうるが、非経口的に投与されることが好ましい。非経口的な投与の例としては、静脈内投与、皮下投与、腹腔投与、筋肉投与、または静脈投与が挙げられ、なかでも静脈投与が好ましい。

本発明の製剤は、好ましくは注射用製剤であり、さらに好ましくは静脈内注射用製剤である。

本発明の製剤の投与量は、投与対象、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、胃腸癌患者）に対して、本発明の製剤の投与量は、本発明の製剤に含有される免疫結合体またはその塩の量として、通常、１投与あたり０．０５～５０ｍｇ／ｋｇ対象者体重、好ましくは１投与あたり０．１～３．２ｍｇ／ｋｇ対象者体重、より好ましくは１投与あたり０．５～２．７ｍｇ／ｋｇ対象者体重、さらにより好ましくは１投与あたり１．０～２．０ｍｇ／ｋｇ対象者体重、なおいっそう好ましくは１投与あたり１．０～１．８ｍｇ／ｋｇ対象者体重である。本発明の製剤が他の抗癌剤と併用される場合、その投与量は、前記投与量より少ない投与量であり得る。しかし、実際に投与される製剤の量は、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によって決定されるものであり、医師の判断によって随時変更が可能である。

本発明の製剤は、週１回、２週間ごとに１回、３週間ごとに１回または４週間ごとに１回の投与スケジュールで投与され得る。もちろん、本発明の製剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものである。

【実施例】

【００７０】

以下、本発明について、実施例を挙げて更に詳細に説明する。ただし、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例および比較例において、製剤添加剤としては、日本薬局方第１６改正あるいは医薬品添加物規格２００３適合品を用いた。

【００７１】

参考例１

免疫結合体Ａ（５Ｆ９　ｖｃＭＭＡＥ）の調製

ｖｃとＭＭＡＥ（Ｓｅａｔｔｌｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．，Ｂｏｔｈｅｌｌ，ＷＡ）との結合体化、ならびに上記結合体化により生成されるｖｃＭＭＡＥと抗体５Ｆ９との結合体化は、自体公知の方法（例えば、ＵＳ２００６／００７４００８を参照されたい）またはそれに準じた方法で行うことができた。本明細書では、ｖｃＭＭＡＥと抗体５Ｆ９との結合体化により生じる免疫結合体を免疫結合体Ａまたは５Ｆ９　ｖｃＭＭＡＥと称することもある。

【００７２】

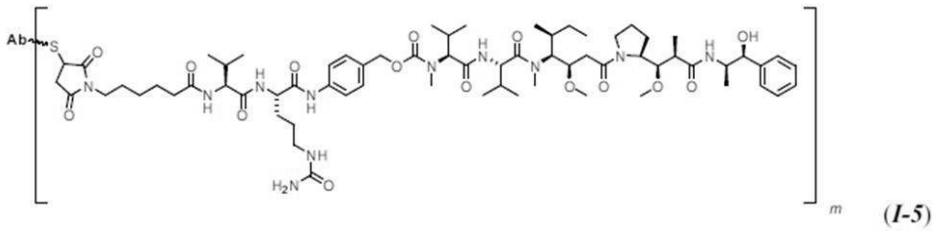
例えば、ｖｃＭＭＡＥと５Ｆ９　ｍＡｂとの結合は、以下のようにして行うことができた。まず、ｐＨ５．８の１００ｍＭの酢酸塩中の１７．８ｍｇ／ｍＬの５Ｆ９　ｍＡｂ溶液を、０．３Ｍのリン酸二ナトリウムを用いてｐＨ８に調整し、最終の５Ｆ９　ｍＡｂ濃度１１．３ｍｇ／ｍｌを得る。次いで、最終濃度を１ｍＭにするために反応混合物にＤＴＰＡを加える。次いで５Ｆ９　ｍＡｂを、２．２８モル当量のトリス(２-カルボキシエチ

ル)ホスフィン（５Ｆ９　ｍＡｂのモルに対して）を加えることによって部分的に還元し、次いで３７℃で１．５時間撹拌する。次いで、部分的に還元された５Ｆ９　ｍＡｂ溶液を４℃まで冷却し、４．４モル当量のｖｃＭＭＡＥ（抗体のモルに対して）をＤＭＳＯ中２０．３ｍＭ溶液として加える。混合物を２２℃で３０分間攪拌し、次いで５モル当量のＮ－アセチルシステイン（ｖｃＭＭＡＥのモルに対して）を加えた後さらに１５分間撹拌する。過剰なクエンチされたｖｃＭＭＡＥおよびその他の反応構成成分を、１０ダイアフィルトレーション容積のＰＢＳ、ｐＨ７．４を用いる免疫結合体の限外濾過／ダイアフィルタレーションによって除去し、免疫結合体Ａを製造する。

免疫結合体Ａは下式（Ｉ-５）

【００７３】

【化１３】



(I-5)

【００７４】

（式中、Ａｂは５Ｆ９　ｍＡｂを示し、ｍは１～８を示す。）

で示される。

免疫結合体を上記製造方法に基づいて製造することにより、例えば平均薬物の負荷量（ｍ）が約３．６である免疫結合体を製造することができた。

【００７５】

実施例１

８ｍｇ／ｍＬ免疫結合体Ａを含む３０ｍＭヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩溶液（ｐＨ６）を用意した。その溶液を０．３ｍＬずつガラスバイアル（大和特殊硝子株式会社製）に分注し、小分けサンプルを作成した。

上記小分けサンプルに対し、最終濃度が０．１％（ｗ／ｖ）となるように１０％（ｗ／ｖ）ポリソルベート２０を加え、ポリソルベート２０添加サンプルを作成した。

【００７６】

比較例１

８ｍｇ／ｍＬ免疫結合体Ａを含む３０ｍＭクエン酸／クエン酸ナトリウム溶液（ｐＨ７）を用意した。その溶液を０．３ｍＬずつガラスバイアル（大和特殊硝子株式会社製）に分注し、小分けサンプルを作成した。

上記小分けサンプルに対し、最終濃度が０．１％（ｗ／ｖ）となるように１０％（ｗ／ｖ）ポリソルベート２０を加え、ポリソルベート２０添加サンプルを作成した。

【００７７】

試験例１

比較例１および実施例１に記載の各サンプルを４０℃で１０日保存した後、ＴＳＫｇｅｌ　Ｇ３０００　ＳＷＸＬカラム（Ｔｏｓｏｈ社製）を用いたサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供し、サンプル中に含まれる免疫結合体Ａの単量体の割合（ＳＥＣ　％単量体）を測定した。上記測定の結果を表１に記す。

【００７８】

【表１】

| 緩衝剤 | 添加剤 | ＳＥＣ　％単量体 |
|---|---|---|
| クエン酸 | － | ８９．８９ |
| クエン酸 | ０．１％　ポリソルベート２０ | ９２．８１ |
| ヒスチジン | － | ９４．２５ |
| ヒスチジン | ０．１％　ポリソルベート２０ | ９５．１４ |

【００７９】

表１より、ヒスチジン緩衝剤（ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩溶液）を処方することにより、免疫結合体Ａの単量体減少が抑制され、免疫結合体Ａの安定性が向上することが分かった。

また、ヒスチジン緩衝剤による免疫結合体Ａの安定性向上効果は、ポリソルベート２０存在下でも認められることが分かった。

【００８０】

比較例２

８ｍｇ／ｍＬ免疫結合体Ａを含む、３０ｍＭヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩溶液（ｐＨ６）を用意した。その溶液を０．３ｍＬずつガラスバイアル（大和特殊硝子株式会社製）に分注し、小分けサンプルを作成した。

【００８１】

実施例２

比較例２に記載の小分けサンプルに、最終濃度が０．１％（ｗ／ｖ）となるように１０％（ｗ／ｖ）ポリソルベート２０を加え、ポリソルベート２０添加サンプルを作成した。

【００８２】

比較例３

比較例２に記載の小分けサンプルに、最終濃度が０．１％（ｗ／ｖ）となるように１０％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を加え、ポリソルベート８０添加サンプルを作成した。

【００８３】

試験例２

比較例２～３および実施例２に記載の各サンプルを４０℃で１０日保存した後、ＴＳＫｇｅｌ　Ｇ３０００　ＳＷＸＬカラム（Ｔｏｓｏｈ社製）を用いたサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供し、サンプル中に含まれる免疫結合体Ａの複合体の割合（ＳＥＣ％複合体）を測定した。上記測定の結果を表２に記す。

【００８４】

【表２】

| 緩衝剤 | 添加剤 | ＳＥＣ　％複合体 |
|---|---|---|
| ヒスチジン | － | ４．３０ |
| ヒスチジン | ポリソルベート２０ | ３．３８ |
| ヒスチジン | ポリソルベート８０ | ５．２９ |

【００８５】

表２より、ポリソルベート２０を添加することにより、免疫結合体Ａの複合体形成が抑制されることが分かった。一方、ポリソルベート８０を添加した場合には、免疫結合体Ａの複合体形成は抑制されなかった。

【００８６】

実施例３

２５ｍｇ／ｍＬ免疫結合体Ａおよび７．５％（ｗ／ｖ）スクロースを含む、１０ｍＭヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩溶液（ｐＨ　５）を用意した。その溶液を０．６ｍＬずつ３．５ｍＬガラスバイアル（大和特殊硝子株式会社製）に分注し、小分けサンプルを作成した。

上記小分けサンプルに、最終濃度が０．０８％（ｗ／ｖ）となるように１０％（ｗ／ｖ

）ポリソルベート２０を加えた。
【００８７】
試験例３
スターラーチップを実施例３に記載の小分けサンプルに投入し、８００ｒｐｍで４０分撹拌した。濁度計（ＴＮ－１００、ＥＵＴＥＣＨ社製）にて各サンプルの濁度を測定した。上記測定の結果を表３に記す。
【００８８】
【表３】

| ポリソルベート２０濃度 | 濁度（ＮＴＵ） |
|---|---|
| ０％（ｗ／ｖ） | ６８．８０ |
| ０．０８％（ｗ／ｖ） | ２４．１６ |

【００８９】
表３より、ポリソルベート２０を添加することにより、サンプル撹拌時の濁度上昇が抑制され、メカニカルストレスに対する免疫結合体Ａの安定性が向上することが確認された。
【００９０】
２５．０ｍｇ／ｍＬ免疫結合体Ａ、７．５％（ｗ／ｖ）スクロースおよび０．０８％（ｗ／ｖ）ポリソルベート２０を含む１０ｍＭヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩溶液（ｐＨ５．２）を試験サンプルとして用意し、以下の試験例４～８で使用した。試験例４～８においては、長期保存条件（－６０℃以下（本明細書中、「≦－６０℃」と示す場合がある））下で保存した試験サンプル、またはストレス条件（温度：４０℃±２℃かつ相対湿度（ＲＨ）：７５％±５％）下で保存した試験サンプルの安定性について検討を行った。
【００９１】
試験例４
長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプル（７５μｇ）を、リン酸－塩化ナトリウム緩衝系（ｐＨ　６．８）を用いたサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）分析（具体的には、シリカベースの多孔性ビーズカラム（タンデム式カラム）を用いた分析）に供した。上記分析においては、波長２８０ｎｍの吸光度をモニターし、上記吸光度から、試験サンプルに含まれる単量体および複合体の割合を算出した。上記分析結果を表４に記す。
【００９２】
【表４】

| 保存条件；保存期間 | ＳＥＣ　％単量体 | ＳＥＣ　％複合体 |
|---|---|---|
| ≦－６０℃；０ヶ月 | ９７ | １．７９ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；１ヶ月 | ９１ | ５．８６ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；２ヶ月 | ８５ | １０．００ |
| ≦－６０℃；２ヶ月 | ９７ | １．９０ |

【００９３】
試験例５
長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプルを、純水および両性電解質溶液で希釈したあと、画像化キャピラリー等電点電気泳動（ｉｃＩＥＦ）で分析した。上記電気泳動の安定性の確認は、コントロールとしてヘモグロビンを用いることにより行った。また、上記分析で得られたｉｃＩＥＦプロファイルの各ピークのｐＩは、低および高ｐＩマーカー（具体的には、それぞれ８．１８および１０．１０）で補正することにより算出した。各ピークの割合は、ピーク下面積から算出した。試験サンプルから検出された主要なアイソフォームのｐＩ、主要アイソフォームが当該試験サンプルに占める割合、酸性ピークおよび塩基性ピークが占める割合を表５および６に記す。
【００９４】

【表５】

| 保存条件；保存期間 | 主要アイソフォームのｐＩ | 主要アイソフォームの割合(%) |
|---|---|---|
| ≦－６０℃；０ヶ月 | ９．５９ | ４４．８６ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；１ヶ月 | ９．５７ | ２８．３６ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；２ヶ月 | ９．５２ | ２８．７７ |
| ≦－６０℃；２ヶ月 | ９．５４ | ４１．１６ |

【００９５】
【表６】

| 保存条件；保存期間 | 酸性ピークの割合（％） | 塩基性ピークの割合（％） |
|---|---|---|
| ≦－６０℃；０ヶ月 | ２７．１８ | ２７．９７ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；１ヶ月 | ５４．５１ | １７．１４ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；２ヶ月 | ４６．９９ | ２４．２４ |
| ≦－６０℃；２ヶ月 | ２９．９２ | ２８．９３ |

【００９６】
試験例６
長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプルを、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）を用いて分析し、薬物負荷分布、抗体と複合体を形成している治療剤の平均モル比（ＤＡＲ）およびＡＤＣ非複合体化（遊離）抗体の量を決定した。具体的には、保存後の試験サンプルを、まず希釈緩衝液、次いでリン酸、硫酸アンモニウム緩衝液で希釈したあと、ブチルベースの非多孔性ビーズカラムを用いたＨＩＣ分析に供した。上記分析においては、波長２８０ｎｍの吸光度をモニターし、得られたプロファイルの曲線下面積に基づいて試験サンプル中に占める各分子種の割合を算出した。なお、本分析において、治療剤と抗体分子が結合した免疫結合体は、治療剤が結合していない抗体分子に比してより遅い保持時間で溶出した。免疫結合体に含まれる治療剤の平均モル比を表７に記す。
【００９７】
【表７】

| 保存条件；保存期間 | 免疫結合体に含まれる治療剤の平均モル比（ＤＡＲ） |
|---|---|
| ≦－６０℃；０ヶ月 | ３．９ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；１ヶ月 | ３．９ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；２ヶ月 | ３．９ |
| ≦－６０℃；２ヶ月 | ３．９ |

【００９８】
試験例７
長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプルのＧＣＣ結合活性を、ＥＬＩＳＡによって測定した。具体的には、ＣＨＯ細胞上澄みから精製したＧＣＣ融合タンパク質（グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）抗原）を被覆した９６ウェルプレートをブロッキングしたあと、試験サンプルの希釈シリーズを添加した。上記添加の後、プレートを洗浄し、西洋わさびペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）を共有結合したヤギ抗ヒト抗体を添加した。上記添加した後、プレートを洗浄し、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）基質を添加して発色させた。上記発色の信号レベルは、結合したＡＤＣ分子の数に直接比例した。参照基準および保存後の試験サンプルのサンプル希釈の濃度を、測定した信号強度に対してプロットした後、４パラメーター曲線に適合させることにより結合定数を算出することが可能である。長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプルの結合定数$EC_{50}$値を参照基準の百分率として表８に記す（表８に結合活性（％）として示す。）。
【００９９】

試験例８

長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプルが有する細胞増殖阻害活性を、標的抗原を発現する細胞（具体的には、ＧＣＣを発現するＨＥＫ２９３細胞）を用いて測定した。ＨＥＫ２９３細胞（親およびＧＣＣ形質転換体）は液体窒素中に保存し、各アッセイでの使用ごとに溶解して使用した。成長培地中に希釈した上記細胞を９６ウェルプレートに播種した後、参照基準サンプルおよび試験サンプルを９６ウェルプレートに添加し、３７℃、７０±２時間インキュベートした。上記インキュベーション後、各ウェルに生存細胞のインジケーター（具体的には、アラマーブルー）を添加した。相対蛍光単位（ＲＦＵ）を蛍光プレートリーダー上で測定した。参照基準およびサンプル希釈の濃度を、測定した相対信号強度に対してプロットした後、４パラメーター曲線に適合させることにより細胞増殖阻害活性を算出することが可能である。長期保存条件またはストレス条件下で保存した試験サンプルの細胞増殖阻害活性（$IC_{50}$）を参照基準の百分率として表８に記す（表８に細胞毒性活性（％）として示す。）。

【０１００】

【表８】

| 保存条件；保存期間 | 結合活性（％） | 細胞毒性活性（％） |
|---|---|---|
| ≦－６０℃；０ヶ月 | １００ | ８５ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；１ヶ月 | １１７ | ７９ |
| ４０℃／７５％ＲＨ；２ヶ月 | ８５ | １０９ |
| ≦－６０℃；２ヶ月 | ９３ | １１３ |

【０１０１】

長期保存条件下で保存した試験サンプルについては、２か月保存した場合であっても、試験例４～８で検討した各特性に有意な変化は認められなかった。

ストレス条件下で保存した試験サンプルについても、１ヶ月または２か月保存した後のサンプルにおいて、試験例７および８における結合活性や細胞毒性活性に大きな変化は認められなかった。このことから、各試験に供した製剤が高度に安定であったことが分かる。

【産業上の利用可能性】

【０１０２】

本発明の製剤は、抗ＧＣＣ抗体分子と治療剤とを含む免疫結合体を含有し、胃腸癌等の予防または治療剤として有用である。

本出願は、２０１４年４月２４日に日本で出願された特願２０１４－０９０６０２を基礎としており、その内容全体は本明細書中で参考として明示的に援用される。

【配列表】

2017515810000001.app

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/027255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/48 A61K47/18 A61K47/26
ADD. C07K16/28 C07K4/12 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | WO 2011/050242 A1 (MILLENNIUM PHARM INC [US]; AMGEN BRITISH COLUMBIA [CA]; NAM SAMUEL S [] 28 April 2011 (2011-04-28) cited in the application | 1-21 |
| A | paragraphs [0318] - [0321], [0330], [0431], [0466] - [0468] page 132; sequences 9,10 page 153; sequences 25-30 claims | 22 |
| | ----- | |
| Y | WO 2007/019232 A2 (IMMUNOGEN INC [US]; ZHANG WEI [US]; FLEMMING MICHAEL S [US]; AMPHLETT) 15 February 2007 (2007-02-15) | 1-21 |
| A | paragraphs [0011], [0026], [0027], [0110], [0111], [0115] examples | 22 |
| | ----- | |
| | -/-- | |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 3 August 2015 | 11/08/2015 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Villard, Anne-Laure |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/027255

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | US 2012/237532 A1 (OLBRICH CARSTEN [DE] ET AL) 20 September 2012 (2012-09-20) | 1-21 |
| A | paragraph [0012]<br>example 3 | 22 |
| Y | US 2013/315923 A1 (WALDMAN SCOTT A [US] ET AL) 28 November 2013 (2013-11-28) | 1-21 |
| A | paragraphs [0432] - [0433] | 22 |
| Y | US 2006/088523 A1 (ANDYA JAMES [US] ET AL) 27 April 2006 (2006-04-27) | 1-21 |
| A | paragraphs [0045], [0298], [0358], [0376] | 22 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/027255

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2011050242 A1 | 28-04-2011 | AR 078751 A1 | 30-11-2011 |
| | | AU 2010310545 A1 | 17-05-2012 |
| | | CA 2774032 A1 | 28-04-2011 |
| | | CN 102573908 A | 11-07-2012 |
| | | CN 104447996 A | 25-03-2015 |
| | | CR 20120124 A | 04-07-2012 |
| | | DO P2012000066 A | 15-04-2013 |
| | | EA 201270365 A1 | 28-09-2012 |
| | | EC SP12011761 A | 30-05-2012 |
| | | EP 2490720 A1 | 29-08-2012 |
| | | JP 2013507968 A | 07-03-2013 |
| | | KR 20120128120 A | 26-11-2012 |
| | | MA 33601 B1 | 01-09-2012 |
| | | NZ 598791 A | 30-05-2014 |
| | | PE 15422012 A1 | 06-12-2012 |
| | | SG 179567 A1 | 30-05-2012 |
| | | TW 201132352 A | 01-10-2011 |
| | | US 2011110936 A1 | 12-05-2011 |
| | | US 2014322233 A1 | 30-10-2014 |
| | | WO 2011050242 A1 | 28-04-2011 |
| WO 2007019232 A2 | 15-02-2007 | AU 2006278573 A1 | 15-02-2007 |
| | | BR PI0614100 A2 | 09-03-2011 |
| | | CA 2615122 A1 | 15-02-2007 |
| | | EA 200800233 A1 | 29-08-2008 |
| | | EC SP088159 A | 26-03-2008 |
| | | EP 1917030 A2 | 07-05-2008 |
| | | IL 188733 A | 31-05-2015 |
| | | JP 2009503105 A | 29-01-2009 |
| | | JP 2012211163 A | 01-11-2012 |
| | | KR 20080033324 A | 16-04-2008 |
| | | NZ 564843 A | 25-05-2012 |
| | | NZ 599176 A | 30-04-2014 |
| | | US 2007031402 A1 | 08-02-2007 |
| | | WO 2007019232 A2 | 15-02-2007 |
| US 2012237532 A1 | 20-09-2012 | EP 2500035 A1 | 19-09-2012 |
| | | US 2012237532 A1 | 20-09-2012 |
| US 2013315923 A1 | 28-11-2013 | NONE | |
| US 2006088523 A1 | 27-04-2006 | AU 2005295394 A1 | 27-04-2006 |
| | | BR PI0516299 A | 02-09-2008 |
| | | CA 2579861 A1 | 27-04-2006 |
| | | CN 101084015 A | 05-12-2007 |
| | | CN 102319430 A | 18-01-2012 |
| | | CR 9129 A | 25-05-2009 |
| | | DK 1802344 T3 | 08-10-2012 |
| | | EC SP077308 A | 26-04-2007 |
| | | EP 1802344 A2 | 04-07-2007 |
| | | EP 2371388 A2 | 05-10-2011 |
| | | ES 2389911 T3 | 02-11-2012 |
| | | GT 200500298 A | 08-05-2006 |
| | | HK 1104483 A1 | 07-12-2012 |
| | | HK 1108391 A1 | 25-05-2012 |
| | | HR P20120893 T1 | 30-11-2012 |
| | | JP 5025482 B2 | 12-09-2012 |
| | | JP 2008520551 A | 19-06-2008 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/027255

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| | | JP 2012176970 A | 13-09-2012 |
| | | JP 2014159469 A | 04-09-2014 |
| | | KR 20070068385 A | 29-06-2007 |
| | | MA 29014 B1 | 01-11-2007 |
| | | MY 146100 A | 29-06-2012 |
| | | NZ 553625 A | 30-10-2009 |
| | | PA 8650001 A1 | 17-01-2007 |
| | | PE 10432006 A1 | 19-10-2006 |
| | | PE 13272009 A1 | 03-09-2009 |
| | | PT 1802344 E | 15-11-2012 |
| | | RU 2007118648 A | 27-11-2008 |
| | | RU 2011104955 A | 20-08-2012 |
| | | SG 196859 A1 | 13-02-2014 |
| | | SI 1802344 T1 | 30-11-2012 |
| | | SV 2006002275 A | 06-03-2006 |
| | | TW I394582 B | 01-05-2013 |
| | | UA 89798 C2 | 10-03-2010 |
| | | US 2006088523 A1 | 27-04-2006 |
| | | US 2010015157 A1 | 21-01-2010 |
| | | US 2013071384 A1 | 21-03-2013 |
| | | US 2015196642 A1 | 16-07-2015 |
| | | WO 2006044908 A2 | 27-04-2006 |
| | | ZA 200702521 A | 30-07-2008 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｌ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/537* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １１１ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/537 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/50* | *(2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 37/02 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/34* | *(2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/48 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/22* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/34 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/26* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/22 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/42* | *(2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/26 | | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *16/40* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/42 | | |
| | | | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｅ | |
| | | | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｔ | |
| | | | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｄ | |
| | | | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｎ | |
| | | | Ｃ０７Ｋ | 16/40 | ＺＮＡ | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100121212
弁理士 田村 弥栄子
(74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造
(74)代理人 100174296
弁理士 當麻 博文
(74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子
(74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉
(72)発明者 堀内 昌平
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内
(72)発明者 佐藤 智美
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内

Ｆターム(参考) 4C076 AA12 AA29 AA95 BB13 CC27 DD60 DD67 EE23 EE41 EE59 FF63
4C084 AA02 BA08 BA14 BA23 MA16 MA21 MA23 MA24 MA27 MA43 MA44 MA66 NA03 NA13 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412
4C085 AA13 AA14 AA21 AA26 BB11 CC02 DD23 DD59 EE01 EE07 GG02
4C086 AA01 AA02 CB22 MA03 MA05 MA16 MA21 MA23 MA24 MA27 MA43 MA44 MA66 NA03 NA13 ZB26 ZC41
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA20